

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication :
la n'utiliser que pour les
commandes de reproduction

2 548 666

(21) N° d'enregistrement national : 83 11386

(51) Int Cl⁴ : C 07 D 413/04, 401/04, 403/04; A 61 K
31/535.

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 8 juillet 1983.

(71) Demandeur(s) : DELALANDE SA, société anonyme. — FR.

(30) Priorité :

(72) Inventeur(s) : Michel Langlois et Thierry Imbert.

(43) Date de la mise à disposition du public de la demande : BOPI « Brevets » n° 2 du 11 janvier 1985.

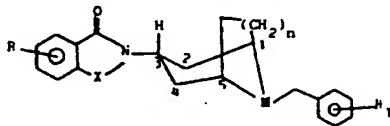
(73) Titulaire(s) :

(60) Références à d'autres documents nationaux apparentés :

(74) Mandataire(s) : Malémont.

(54) Nouveaux dérivés du nor-tropane et du granatane, leur procédé de préparation et leur application en thérapeutique.

(57) β -Nor-tropanes et β -granatanes de formule :



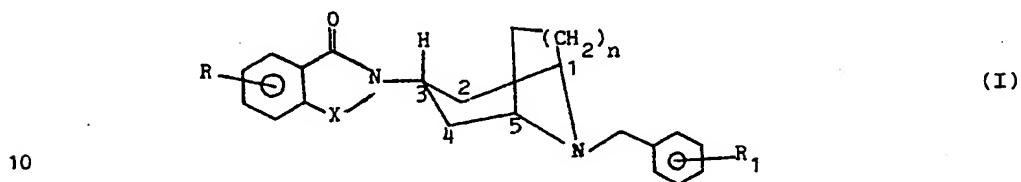
dans laquelle X = CH₂, CH₂—CH₂ ou O—CH₂; n = 1 ou 2;
R = H, halogène, CH₃ ou CH₃O; R₁ = H, CH₃, CH₃O, CN ou
un ou deux atomes d'halogène.

Ces composés sont utiles comme médicaments pour le
traitement des troubles du psychisme.

FR 2 548 666 - A1

1
 La présente invention concerne de nouveaux dérivés du nor-tropane et du granatane, leur procédé de préparation et leur application en thérapeutique.

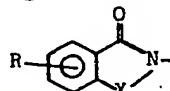
5 Les nouveaux dérivés selon l'invention comprennent tout d'abord les composés de formule générale :



dans laquelle :

- X représente un groupe méthylène ($-\text{CH}_2-$) ou éthylène ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$) ou un groupe oxyméthylène ($-\text{O}-\text{CH}_2-$) dont l'atome d'oxygène est relié au noyau phényle,
- 15 - n prend la valeur 1 ou 2,
- R représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe méthyle ou méthyoxy, et
- R_1 représente l'atome d'hydrogène, un ou deux atomes d'halogène, un groupe méthyle ou méthyoxy ou le groupe cyano,

20 l'ensemble :

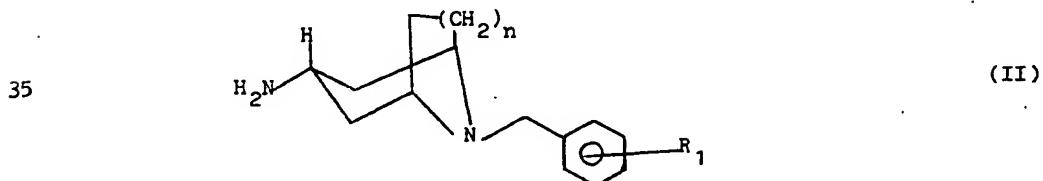


étant fixé en position équatoriale (β) sur le cycle nor-tropanique ou granatane.

25 Les dérivés selon l'invention comprennent par ailleurs les sels d'addition d'acide minéral ou organique des composés de formule (I). Ils comprennent enfin les N-oxydes desdits composés de formule (I) ainsi que les isomères optiquement actifs de ces composés, sels et N-oxydes.

30 La présente invention s'étend également aux procédés de préparation des dérivés définis ci-dessous. Ainsi :

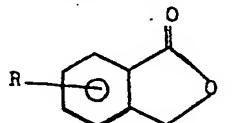
A/ les composés (I) pour lesquels X représente le groupe méthylène ($-\text{CH}_2-$) sont obtenus par condensation des composés de formule :



2

dans laquelle n et R_1 ont les mêmes significations que dans la formule (I) et le groupe NH_2 est fixé en position équatoriale (β) sur le cycle nor-tropanique ou granatane, respectivement avec les phthalides de formule :

5



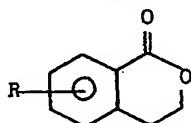
(III)

10 dans laquelle R a les mêmes significations que dans la formule (I), cette condensation étant de préférence effectuée à chaud, en autoclave et en milieu hydroalcoolique, notamment en milieu constitué par un mélange CH_3OH -eau ;

B/ les composés (I) pour lesquels X représente le groupe éthylène ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$) sont obtenus :

16

soit par une synthèse en deux
isopoumarines de formule :



(IV)

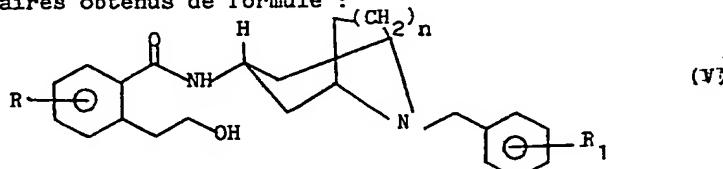
20

dans laquelle R a les mêmes significations que dans la formule (I) par le pentachlorure de phosphore, puis à traiter les produits intermédiaires obtenus respectivement par les composés de formule (II) selon le protocole décrit dans II. Farmaco., Ed. Sci., 1977, page 159, mais à partir des réactifs correspondants,

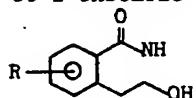
30

- soit par une synthèse en trois étapes qui consiste à condenser les isocoumarines de formule (IV) avec les composés (II), selon le protocole décrit dans *Synthesis* 1976, 719, mais à partir des réactifs correspondants, puis à traiter les amido-alecols intermédiaires obtenus de formule :

35



dans laquelle R, R₁ et n ont les mêmes significations que dans la formule (I) et l'ensemble :

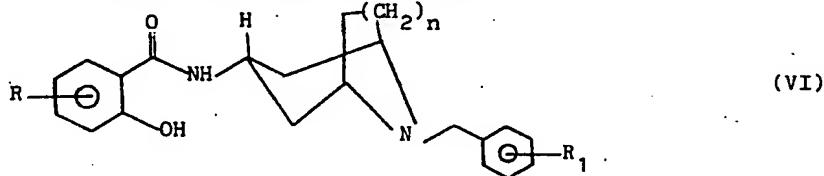


5

est fixé en position équatoriale (β) sur le cycle nor-tropane ou granatane, par le chlorure de mésyle puis à cycliser le composé obtenu par l'hydrure de sodium, selon le protocole décrit dans J.O.C. 44, 1533, mais à partir des réactifs correspondants ; et

10

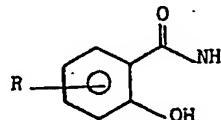
C/ les composés (I) pour lesquels X représente le groupe (-O-CH₂-) sont obtenus par condensation des composés de formule :



15

dans laquelle R, R₁ et n ont les mêmes significations que dans la formule (I), et l'ensemble :

20



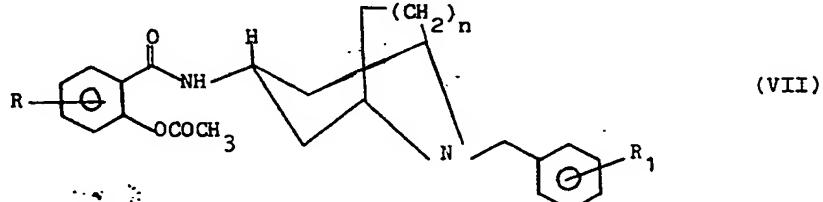
25

est fixé en position équatoriale (β) sur le cycle nor-tropane ou granatane, avec le dibromométhane, en présence d'une base faible telle que le carbonate de potassium, puis en ajoutant une base forte comme la potasse de préférence pulvérisée, en milieu aprotique (de préférence le DMF).

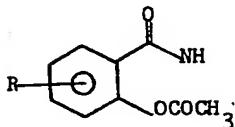
30

Les composés (VI) sont obtenus par hydrolyse acide (de préférence par un mélange d'acide chlorhydrique 1N et de méthanol), des composés de formule :

35



dans laquelle R, R₁ et n ont les mêmes significations que dans la formule (I) et l'ensemble :

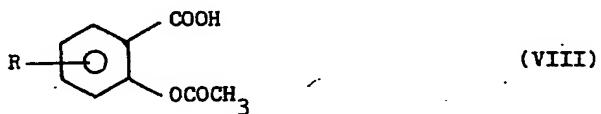


5

est fixé en position équatoriale (β) sur le cycle nor-tropane ou granatane.

Les composés (VII) sont quant à eux obtenus par la réaction dite de "BOISSONNAS" entre les acides de formule :

10



15

dans laquelle R a les mêmes significations que dans la formule (I) et les composés (II).

Les sels d'addition d'acide des composés de formule (I) peuvent être préparés par simple réaction de ces composés avec un acide organique ou minéral selon les méthodes usuelles, les composés (I) et/ou l'acide étant de préférence en solution dans des solvants appropriés.

Quant aux N-oxydes des composés (I), ils sont préparés par oxydation, selon les méthodes usuelles, des composés (I) soit au moyen d'un peracide (M.C.P.B.A. de préférence), soit à l'aide d'eau oxygénée.

Les préparations suivantes sont données à titre d'exemples non limitatifs pour illustrer l'invention.

Exemple 1 : chlorhydrate du benzyl-8 β -(chloro-5 isoindolinone-1 yl-2)-3 aza-8 bicyclo-[3,2,1] octane (I)

Numéro de code : 2

On porte à 170° C pendant 24 heures en autoclave unmélange de 50 g de β -(amino-3 benzyl-8 aza-8 bicyclo-[3,2,1]) octane (II) et de 39 g de chloro-5 phthalide (III) dans 100 ml de méthanol et 40 ml d'eau. Puis on évapore les solvants, reprend le résidu dans le chlorure de méthylène, lave à l'aide d'acide chlorhydrique 2 N, décante et filtre le produit qui cristallise dans le chlorure de méthylène, le lave sur le filtre à l'aide d'éther éthylique et le recristallise dans l'éthanol. On obtient ainsi 15 g du produit attendu.

5

- Point de fusion : $> 260^\circ \text{ C}$
- Rendement : 16 %
- Formule brute : $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$
- Poids moléculaire : 403,34
- Analyse élémentaire :

5

10

	C	H	N
Calculé (%)	65,51	6,00	6,95
Trouvé (%)	65,29	5,90	6,99

Par le même procédé, mais à partir des réactifs correspondants, on obtient le chlorhydrate du benzyl-8 β -(isoindolinone-1 yl-2)-3 aza-8 bicyclo-[3,2,1] octane, hydraté [(I), numéro de code 1].

15

- Point de fusion : $> 260^\circ \text{ C}$
- Formule brute : $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}$
- Poids moléculaire : 378,35
- Analyse élémentaire :

20

	C	H	N
Calculé (%)	69,84	6,94	7,40
Trouvé (%)	69,61	6,91	7,35

25

Exemple 2 : β -N-(benzyl-8 aza-8 bicyclo-[3,2,1] octanyl)-3 ortho-acétyloxybenzamide (VII)

A une solution refroidie à 0° C d'acide orthoacétyloxybenzoïque (VIII) dans 200 ml de chlorure de méthylène, on ajoute 14 ml de triéthylamine, puis 9,6 ml de chloroformiate d'éthyle. Après 30 minutes, on ajoute 21,6 g de β -(amino-3 benzyl-8 aza-8 bicyclo-[3,2,1] octane (II). On laisse la température revenir vers 20° C , laisse 1 heure à cette température, puis lave à l'aide d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, puis à l'eau, sèche sur sulfate de sodium (ou de magnésium), filtre et évapore le filtrat. Le résidu est cristallisé dans l'éther isopropylique. On obtient ainsi 28 g du produit attendu.

35

- Point de fusion : 132° C

- Rendement : 75 %
- Formule brute : $C_{23}H_{26}N_2O_3$
- Poids moléculaire : 378,45

Exemple 3 : β -N-(benzyl-8 aza-8 bicyclo-[3,2,1] octanyl)-3 ortho-hydroxybenzamide (VI)

On porte au reflux pendant 1 heure un mélange de 25 g du composé (VII) précédent dans 150 ml d'acide chlorhydrique 1N et 150 ml de méthanol. Puis on évapore les solvants, reprend le résidu dans l'acétate d'éthylé, basifie à l'aide d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, décante la phase organique, la lave à l'eau, sèche sur sulfate de sodium (ou de magnésium), filtre et évapore le filtrat. On cristallise le résidu dans un mélange d'éther isopropylique et d'acétate d'éthyle. On obtient ainsi 16,6 g du produit attendu.

- Point de fusion : 130° C
- Rendement : 74 %
- Formule brute : $C_{21}H_{24}N_2O_2$
- Poids moléculaire : 336,42

Exemple 4 : β -[(N-benzoxazine-1,3 one-4) yl]-3 benzyl-8 aza-8 bicyclo-[3,2,1] octane (I)

Numéro de code : 3

On porte à 60° C pendant 3 heures un mélange de 1 g de composé (VI) précédent, de 0,250 g de dibromométhane et de 0,9 g de carbonate de potassium dans 30 ml de DMF, puis on ajoute 0,05 g de potasse pulvérisée et 0,3 g de dibromométhane et porte le mélange au reflux pendant 12 heures. Puis le solvant est évaporé sous bon vide, le résidu est dissous dans une solution d'acide chlorhydrique 1 N, lavé à l'acétate d'éthyle, basifié à l'aide de soude concentrée et extrait au chlorure de méthylène. On sèche l'extrait sur sulfate de sodium (ou de magnésium), filtre et évapore le solvant. Le résidu est chromatographié sur une colonne de silice (chromatographie liquide à moyenne pression). Par élution par le mélange chlorure de méthylène (90 %) - méthanol (10 %), on obtient 0,18 g du produit attendu.

- Point de fusion : 101° C
- Rendement : 18 %
- Formule brute : $C_{22}H_{24}N_2O_2$
- Poids moléculaire : 348,43

7

5 . Spectre de RMN (CDCl_3), δ ppm =

- 7,95, m (H aromatique en position 5 sur le noyau benzoxazine-1,3)
- 6,8 à 7,4, m (8 H aromatiques)
- 5,15, s ($-\text{CO}-\text{N}-\text{CH}_2-\text{O}-$ du cycle benzoxazine-1,3)
- 4,6, m (1 H tropanique : H en 3 α)
- 3,5, s (CH_2-O)
- 3,25, m (2 H tropaniques en 1 et 5)
- 1,6 à 2,2, m (8 H tropaniques en 2, 4, 6 et 7).

10 Les dérivés selon l'invention ont été testés sur l'animal de laboratoire et ont montré notamment une activité sur le système nerveux central, en particulier une action neuroleptique.

15 Cette activité a été mise en évidence chez la souris, notamment par le test de l'antagonisme aux redressements à l'apomorphine, réalisé d'après le protocole décrit par G. GOURET et Coll. dans J. Pharmacol. (Paris) 1973, 4, 341.

20 La toxicité aiguë des dérivés selon l'invention a également été étudiée (chez la souris par voie i.p.).

Pour illustrer l'invention, on a répertorié dans le tableau ci-après quelques résultats obtenus dans le test et l'étude toxicologique précités.

Composé testé Numéro de code	Toxicité (souris) DL_{50} (mg/kg/i.p.)	Antagonisme aux redressements à l'apomorphine (souris) DE_{50} (mg/kg/i.p.)
1	45	0,8
2	41	0,14

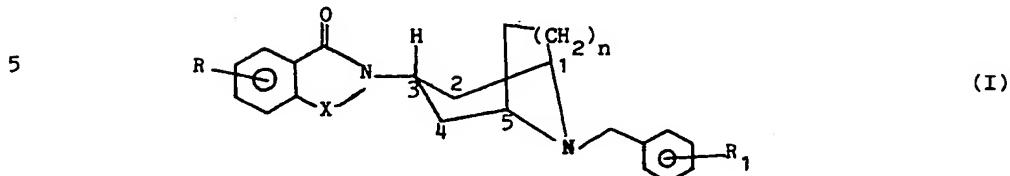
25 L'écart entre les doses toxiques et les doses actives permet l'emploi en thérapeutique des composés (I), de leurs sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables et des N-oxydes correspondants.

30 La présente invention s'étend par conséquent à l'application en tant que médicaments, notamment pour le traitement des troubles du psychisme, de ces composés, sels et N-oxydes. Elle s'étend enfin aux compositions pharmaceutiques contenant, à titre de principe actif, au moins l'un de ces médicaments 35 en association avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable. Ainsi, les

médicaments selon l'invention pourront par exemple être administrés par voie orale sous forme de dragée, gélule ou comprimé contenant jusqu'à 300 mg de principe actif (3 à 8 administrations par jour) ou sous forme de solution contenant de 0,1 à 1 % de principe actif (10 à 60 gouttes, une à trois fois 5 par jour), ou encore par voie parentérale sous forme d'ampoule injectable contenant jusqu'à 100 mg de principe actif (3 à 8 ampoules par jour).

REVENDICATIONS

1. Nor-tropanes et granataanes répondant à la formule générale :



dans laquelle :

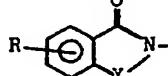
10 - X représente un groupe méthylène ($-\text{CH}_2-$) ou éthylène ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$) ou un groupe oxyméthylène ($-\text{OCH}_2-$) dont l'atome d'oxygène est relié au noyau phényle,

- n prend la valeur 1 ou 2,

- R représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe méthyle ou méthyoxy, et

15 - R_1 représente l'atome d'hydrogène, un ou deux atomes d'halogène, un groupe méthyle ou méthyoxy ou le groupe cyano,

l'ensemble :



20 étant fixé en position équatoriale (β) sur le cycle nor-tropanique ou granatane,

ainsi que leurs sels d'addition d'acides organiques ou minéraux, leurs N-oxydes et leurs isomères optiquement actifs.

25 2. Composés selon la revendication 1, pour lesquels X représente le groupe méthylène et l'ensemble (n , R , R_1) prend la valeur (1, H, H) ou (1, 5-Cl, H).

30 3. Composés selon la revendication 1, pour lesquels X représente le groupe oxyméthylène et l'ensemble (n , R , R_1) prend la valeur (1, H, H).

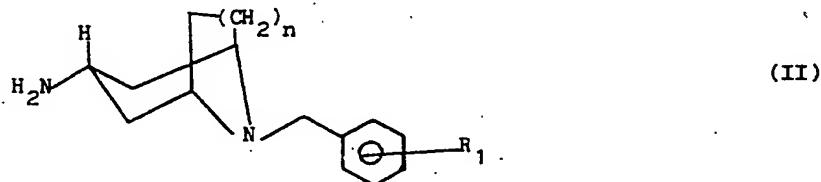
4. Médicament notamment à activité sur le système nerveux central, caractérisé en ce qu'il est constitué par l'un quelconque des nor-tropanes, granataanes, sels pharmaceutiquement acceptables, N-oxydes et isomères optiquement actifs selon la revendication 1, 2 ou 3.

35 5. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend, à titre de principe actif, au moins l'un des médicaments selon la revendication

10

4, en association avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

6. Procédé de préparation des nor-tropanes et granataanes de formule (I) définie à la revendication 1, pour lesquels X représente le groupe méthylène, caractérisé en ce qu'il consiste à condenser les composés de formule :



10

dans laquelle n et R₁ ont les mêmes significations que dans la formule (I) et le groupe NH₂ est fixé en position équatoriale sur le cycle nor-tropane ou granataane, avec les phtalides de formule :

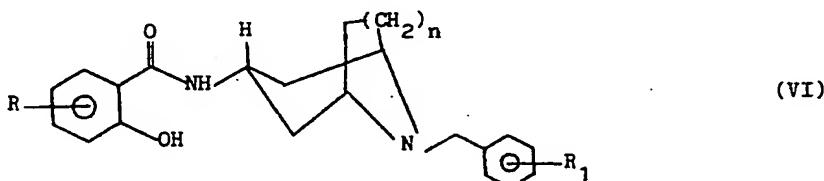


15

20 dans laquelle R a les mêmes significations que dans la formule (I).

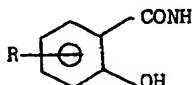
7. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que la condensation est réalisée à chaud, en autoclave et en milieu hydroalcoolique.

8. Procédé de préparation des nor-tropanes et granataanes de formule (I) définie à la revendication 1 pour lesquels X représente le groupe oxyméthylène, caractérisé en ce qu'il consiste à traiter les composés de formule :



30

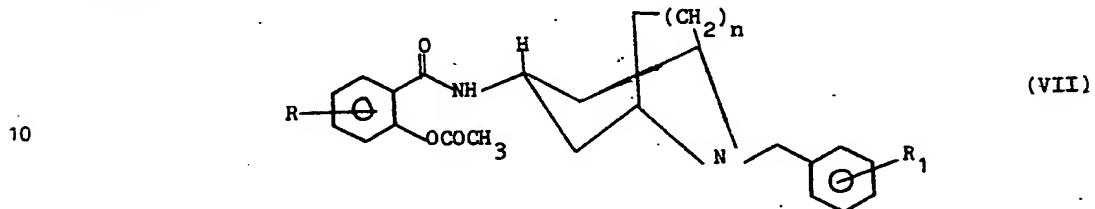
dans laquelle R, R₁ et n ont les mêmes significations que dans la formule (I) et l'ensemble :



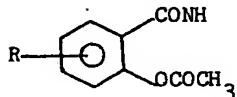
35

est fixé en position équatoriale sur le cycle nor-tropane ou granatane par le dibromométhane, d'abord en présence d'une base faible telle que le carbonate de potassium, puis d'une base forte telle la potasse, en solution dans un solvant aprotique.

5 9. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que les composés (VI) sont obtenus par hydrolyse acide des composés de formule :



15 dans laquelle R, R₁ et n ont les mêmes significations que dans la formule (VI) et l'ensemble :



est fixé en position équatoriale sur le cycle nor-tropane ou granatane.

20 10. A titre d'intermédiaires nécessaires à la synthèse des composés (I), les composés de formule (VII) définie à la revendication 9.